

Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda İnsülin Direnci ile Serum Copeptin Düzeyi Arasındaki İlişki

The Relationship between Insulin Resistance and Serum Copeptin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome

Kübra Hamzaoğlu Canbolat¹, Koray Gök², Nevin Tüten³, Osman Köse², Mine Kucur⁴, Özlem Balcı Ekmekçi⁴, Abdullah Serdar Açıkgöz⁵, Mahmut Öncül⁵, Abdullah Tüten⁵

¹ Buca Seyfidemirsoy Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği

² Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi

⁴ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı

⁵ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

Yazışma Adresi / Correspondence:

Kübra Hamzaoğlu Canbolat

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

T: +90 543 946 36 26

E-mail: drkubrahamzaoglu@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 08.05.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 02.11.2022

Çevrimiçi / Online: 28.12.2022

Orcid ve Mail Adresleri

Kübra Hamzaoğlu Canbolat <https://orcid.org/0000-0002-7965-8301>, drkubrahamzaoglu@gmail.com

Koray Gök <https://orcid.org/0000-0002-7420-1484>, drkorayctf@hotmail.com

Nevin Tüten <https://orcid.org/0000-0001-8609-4770>, drnevinyilmaz@gmail.com

Osman Köse <https://orcid.org/0000-0001-5656-6853>, dr.osman.kose15@gmail.com

Mine Kucur <https://orcid.org/0000-0002-6579-1996>, mkucur@hotmail.com

Özlem Balcı Ekmekçi <https://orcid.org/0000-0001-7432-9915>, ozlembal2000@yahoo.com

Abdullah Serdar Açıkgöz <https://orcid.org/0000-0001-9355-7753>, turquasa@hotmail.com

Mahmut Öncül <https://orcid.org/0000-0002-9634-3651>, mahmutoncul@gmail.com

Abdullah Tüten <https://orcid.org/0000-0002-8495-6426>, drabdtuten@gmail.com

Cite this article/Atf: Hamzaoğlu Canbolat K, Gök K, Tüten N, Köse O, Kucur M, Balcı Ekmekçi Ö et al. Polikistik over sendromlu kadınlarda insülin direnci ile serum copeptin düzeyi arasındaki ilişki, Sakarya Tıp Dergisi 2022 ;12(4): 680-686 DOI: 10.31832/smj.1113885

Öz

Amaç	Polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlardaki insülin direnci ile serum copeptin düzeyi arasındaki olası ilişkiyi ortaya koymaktır.
Gereç ve Yöntemler	Benzer yaş ve vücut kitle indeksine (VKI) sahip 44 PKOS'lu ve 44 sağlıklı kadın çalışmaya dahil edildi. Kadınların demografik, klinik ve laboratuvar bilgileri dosyalarından elde edildi. Adetin 2-4. günleri arası alınan ornekte serum copeptin düzeyi ölçüldü. PKOS ve sağlıklı kadınların verileri karşılaştırıldı. Serum copeptin düzeyinin anlamlı çıkan değişkenlerle korelasyonu değerlendirildi.
Bulgular	PKOS'lu kadınlarda, klinik açıdan infertilite, hirsutizm, akne, ciltte yağlanma ve saç dökülmesi daha fazla, Ferriman-Gallwey Skoru (FGS) daha yüksek, adetler arası süre daha uzundu (bütün değişkenlerde p <0,05). PKOS'lu kadınlarda; LH, Serbest testosteron, toplam testosteron, DHEA-SO4, açlık insülin, HOMA-IR ve copeptin düzeyleri ile insülin direnci oranı yüksek saptandı (bütün değişkenlerde p <0,05). Serum copeptin düzeyi azalan sırayla HOMA-IR, açlık insülin, AMH, toplam testosteron, serbest testosteron ve LH düzeyiyle pozitif korele saptandı (sırasıyla p1:0,728, p2:0,692, p3:0,440, p4:0,431, p5:0,378, p6:0,359).
Sonuç	PKOS'lu kadınlarda serum copeptin düzeyi yüksektir. Serum copeptin düzeyi başta insülin direnci belirteçleri olmak üzere AMH ve androjenlerin düzeyiyle de koreledir
Anahtar kelimeler	PKOS; Hiperandrojenizm; İnsülin direnci; Copeptin

Abstract

Objective	To reveal the possible relationship between insulin resistance and serum copeptin level in women with polycystic ovary syndrome (PCOS).
Materials and Methods	44 women with PCOS and 44 healthy women of similar age and body mass index (BMI) were included in the study. Demographic, clinical and laboratory information of the women were obtained from their medical records. Serum copeptin level was measured in the blood sample taken between the 2nd and 4th days of the menstrual cycle. The data of PCOS and healthy women were compared. Correlation of serum copeptin level with variables found to be significant among women was evaluated.
Results	In women with PCOS, clinically infertility, hirsutism, acne, oily skin and hair loss were more common, Ferriman-Gallwey Score (FGS) was higher, and the interval between menstrual periods was longer (p <0,05 for all variables). In women with PCOS, LH, Free testosterone, total testosterone, DHEASO4, fasting insulin, HOMA-IR and copeptin levels and insulin resistance rate were found to be high (p <0.05 in all variables). Serum copeptin levels were positively correlated with HOMA-IR, fasting insulin, AMH, total testosterone, free testosterone, and LH levels in decreasing order (p1:0.728, p2:0.692, p3:0.440, p4:0.431, p5:0.378, p6:0.359, respectively).
Conclusion	Serum copeptin level is high in women with PCOS. The serum copeptin level is also correlated with the level of AMH and androgens, especially the markers of insulin resistance.
Key words	PCOS; Hyperandrogenism; Insulin resistance; Copeptin



GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Sıklığı kullanılan tanı kriterlerine göre %5 ile 20 arasında değişir.¹ En sık kullanılan Rotterdam tanı kriterleri arasında; oligo ve/veya anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrogenizm ve ultrasonografi muayenesinde polikistik over görünümü (PKOG) bulunur. PKOS tanısı için bu tanı kriterlerinden asgari 2 tanesinin bulunması ve bu semptom ve bulguları taklit eden diğer endokrin hastalıkların dışlanması gerekir.^{2,3} Tanı kriterleri içerisinde yer almayan obezite (%50-60) ve insülin direnci (%50) gibi metabolik bozukluklara bu kadınlarda sık rastlanır.^{4,5} İnsülin direncine bağlı uzun dönemde, Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar ve alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması gibi ciddi hastalıklar gelişebilir.⁶

PKOS'lu kadınlarda insülin direncini değerlendirmek için önerilen çok sayıda belirteç vardır. Bunlar arasında adipokinler, kisspeptin, copeptin, irisin, ghrelin, plazminojen aktivatör inhibitör 1(PAI-1) ve zonulin sayılabilir.⁷ Bu belirteçlerden copeptin, 39 amino asitlik bir glikopeptid olup stres durumlarında salınan ve plazmadaki arginin vasopressin (AVP) düzeyleriyle korele bulunan preprovasopressinin (pre-proAVP) C-terminal kısmı ürünüdür.⁸ Bu molekülün, AVP'ye benzer şekilde vazokonstriksiyon, hacim kontrolü ve kalp aktivitesi üzerinden kan basıncını düzenlediği bilinmektedir. Buna ek olarak glukoz ve lipid metabolizması üzerinde de önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. Yüksek serum copeptin düzeyinin; şişmanlık, insülin direnci, tip 2 DM, hipertansiyon ve hiperlipidemiyle yakın ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bu etkileri doğrulamıştır.⁹ PKOS'lu kadınlarda insülin direnci ve serum copeptin düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendiren şimdiki kadar ki çalışmaların sonuçları çelişkilidir.¹⁰⁻¹⁴

Bu çalışmada PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda serum copeptin düzeyini ölçerek bu düzeyin insülin direnciyle ilişkisini açıklığa kavuşturmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu vaka-kontrol çalışması, Haziran 2012-Haziran 2013 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında gerçekleştirildi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (Tarih:14.05.2012, Sayı:13440). Polikliniğe başvuran 44 PKOS'lu ve 44 sağlıklı kadın çalışmaya dahil edildi. Bütün kadınlardan bilgilendirilmiş onam alındı. PKOS tanısı için 2003 Rotterdam tanı kriterleri kullanıldı.²

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: 18-40 yaş aralığında, 20 ila 35 kg/m² arasında vücut kitle indeksi (VKİ) olan PKOS'lu kadınlar ile benzer yaş ve VKİ'ne sahip sağlıklı kadınlar, hariç tutulma kriterleri: over ameliyatı öyküsü, tiroid veya prolaktin hormon düzeyi anormallikleri, son 6 ay içerisinde hormon tedavi öyküsü, karbonhidrat metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanımı (insülin, kortizon gibi) öyküsü, sigara içme öyküsü ve kronik hastalık öyküsü (örn. epilepsi, böbrek yetmezliği ve kalp hastalığı gibi) olan kadınlar olarak kabul edildi.

Kadınlara ait demografik ve klinik veriler hasta dosyalarından elde edildi. Buna göre, yaş, boy, ağırlık, adetler arası süre, oligo-anovulasyonun varlığı, akne, tüylenme, yağlanma, saç dökülmesi ve doğurganlık durumu kaydedildi.

Vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri şu formülle hesaplandı: ağırlık (kg)/boy (m²).

Hiperandrogenizmin bulgusu olarak kabul edilen hirsütizm açısından değerlendirme için bütün kadınlara Ferriman-Gallwey skoru hesaplandı. Bunun için vücudun 9 adet androjene duyarlı bölgesi değerlendirildi. Her bir bölgeye, tüylenme derecesine göre 0 ila 4 arasında puan verildi. Toplamda 8 ve üzeri puanı olanlar Hirsütizmli olarak kabul edildi.¹⁵

Kadınların rutin jinekolojik muayene ve ultrasonografi değerlendirmesi adet döngüsünün 2-4. günleri arasında

yapıldı. PCOG, pelvik ultrasonografi ile tanımlandı ve her iki yumurtalıkta 2-9 mm çapında 12 veya daha fazla folikülün varlığı ve/veya >10 mL artmış over hacmi olarak tanımlandı. Overlerin transvajinal veya transrektal ultrasonografi değerlendirmesi, çalışmaya katılan deneyimli sonografi uzmanları tarafından yapıldı. Ayrıca, her kadından 8 saatlik açlık sonrası sabahın erken saatlerinde brakial venden 2 biyokimya tüpüne toplam 20 ml kan örneği alındı. Biyokimya tüplerinin birindeki kan örneğinden, serum AMH, FSH, LH, östradiol, prolaktin, tiroid uyarıcı hormon (TSH), total testesteron, serbest testesteron, dehidroepinadrosteron-sülfat (DHEASO-4) ve 17-OH-Progesteron (17OHP) düzeyleri ile açlık glukoz ve insülin düzeyleri ölçüldü. AMH düzeyi, enzimatik olarak çoğaltılmış iki taraflı bir immün analiz kitiyle (DSL-10-14400, Active Müllerialan inhibiting substance/AMH enzyme-linked immunosorbent assay kit; Diagnostic Systems Laboratories, Webster, TX, USA) ölçüldü. Kitin ölçümde duyarlı olduğu alt sınır; 0,006 ng/mL, yüksek değerler için tahlil içi değişkenlik katsayısı %3,3, yüksek değerler için tahliller arası değişkenlik katsayısı %6,7 idi. Serum FSH, LH, östradiol, prolaktin, TSH, total testesteron, serbest testesteron, DHEASO-4 ve 17OHP düzeyleri, kemilüminesan mikropartikül immünoassay kitiyle (Architect Abbott Lab, IL, ABD) ölçüldü. Bu tahliller için değişkenlik katsayısı %10'du. Açlık serum glukoz düzeyi heksokinaz yöntemiyle ölçüldü. Glikoz tahlili için tahlil içi ve tahliller arası değişkenlik katsayıları sırasıyla %0,9 ve %1,8 idi. Serum insülin düzeyi radioimmunoassay kitiyle (DSL-1600, ABD) ölçüldü. İnsülin testi için tahlil içi ve tahliller arası değişkenlik katsayıları sırasıyla %1,9 ve %2,8 idi. İnsülin direnci, aşağıdaki formüle göre hesaplandı. $HOMA-IR = [açlık\ glukozu\ (mg/dl) \times açlık\ insülini\ (mIU/L)] / 405.16$ İki buçuk ve üstü değerlere sahip olanlarda insülin direncinin olduğu kabul edildi.

Diğer biyokimya tüpündeki örnek, alınmasından sonra yarım saat içinde 5.000 devir/dk ile 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum Copeptin düzeyi analiz edilene kadar -80 °C'de saklandı. Serum copeptin düzeyi, reka-

betçi bir enzim immünoanaliz kitiyle iki kopya halinde ölçüldü (Catalog No. EK-065-32 copeptin-human EIA kit: Phoenix Pharmaceuticals, Inc., CA, USA). Tahlilin duyarlılığı için alt sınır; 0,12 ng/mL idi, tahliller arası ve tahlil içi değişkenlik katsayısı sırasıyla %5-10 ve <%15 idi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde SPSS version 20.0 (Chicago, IL) kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımı, Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında İndependent Student t testi, göstermeyenlerde Mann-Whitney -U testi kullanıldı. Kesikli değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında χ^2 testi kullanıldı. Değişkenler, ortalama \pm standart sapma (SD) ya da n/N, % ile ifade edildi. Copeptin ile diğer parametreler arasındaki korelasyonu değerlendirmede Pearson correlation testi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

PKOS ve sağlıklı kadınların yaşları ve VKİ'leri birbirine benzer iken PKOS'lularda infertilite, hirsütizm, akne, ciltte yağlanma ve saç dökülmesi daha fazla, Ferriman-Gallwey Skoru (FGS) daha yüksek, adetler arası süre daha uzundu (sırasıyla $p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$, $p_3: 0,003$, $p_4: 0,001$, $p_5: 0,001$, $p_6: 0,018$, $p_7: 0,001$, $p_8: 0,001$, $p_9: 0,001$) (Tablo 1).

PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında FSH, E2, PRL, TSH, 17-OH Progesteron ve açlık glukoz değerleri açısından istatistiksel bir fark saptanmadı (bütün değişkenler için p değeri > 0,05). PKOS'lu kadınlarda AMH, LH, Serbest testesteron, toplam testesteron, DHEASO4, açlık insülin, HOMA-IR ve copeptin düzeyleri ile insülin direnci oranı yüksek saptandı (bütün değişkenler için p değeri: 0,001) (Tablo 2) (Şekil 1).

Serum kopeptin düzeyi azalan sırayla HOMA-IR, açlık insülin, AMH, toplam testesteron, serbest testesteron ve LH düzeyiyle pozitif korele saptandı (sırasıyla $r_1: 0,728$, $r_2: 0,692$, $r_3: 0,440$, $r_4: 0,431$, $r_5: 0,378$, $r_6: 0,359$) (Tablo 3).

İnsülin direncini tespit etmek için kullanılacak serum co-peptin düzeyi 0,405 ng/ml ve üzeri kabul edildiğinde öz-güllüğü %82,1, duyarlılığı %81,3'dür.

Tablo 1: PKOS ve Sağlıklı Kadınların Demografik, Klinik Sonuçlarının Karşılaştırılması

	PKOS(n:44)	Sağlıklı kadın(n:44)	p
Yaş(yıl)	25,5±4,5	25,0±4,2	AD
VKİ(kg/m ²)	25,4±4,9	23,9±5,3	AD
İnfertilite(n/N, %)	8/44, %18,2	0/44, %0	0,003*
Adetler arası süre(gün)	96,5±46,5	29,3±2,4	<0,001
Hirşutizm(n/N, %)	40/44,%91	8/44,%18,2	<0,001
FGS	12,8±4,9	6,4±2,5	<0,001
Akne(n/N, %)	27/44, %61,3	7/44,%15,9	<0,001
Ciltte yağlanma(n/N, %)	19/44, %43,1	8/44,%18,2	0,018*
Saç dökülmesi (n/N, %)	18/44, %40,9	4/44,%9,1	<0,001

PKOS: Polikistik over sendromu, VKİ: Vücut kitle indeksi, FGS: Ferriman-Gallwey skoru *P<0,05: istatistiksel açıdan anlamlı, AD: Anlamlı değil

Tablo 2: PKOS ve Sağlıklı Kadınların Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

	PKOS(n:44)	Sağlıklı kadın(n:44)	p
AMH(ng/mL)	10,21±4,99	3,06±1,08	<0,001
FSH(m IU/ml)	5,69±1,65	5,12±1,30	AD
LH(m IU/ml)	10,77±5,86	5,95±1,24	<0,001
E2(pg/ml)	44,73±22,11	41,59±14,68	AD
Prolaktin(ng/mL)	17,29±6,27	16,46±4,89	AD
TSH(mIU/L)	2,29±1,25	2,28±0,77	AD
Serbest Testesteron(pg/ml)	2,88±1,30	1,63±0,40	<0,001
Toplam Testesteron(ng/ml)	52,95±25,52	24,29±3,91	<0,001
DHEASO ₄ (micg/dl)	349,98±141,30	253,56±61,57	<0,001
17-OH Progesteron(ng/mL)	1,03±0,43	0,92±0,51	AD
Açlık glukoz (mg/dL)	78,88±8,23	79,13±6,25	AD
Açlık insülin (µIU/mL)	15,18±6,46	6,79±3,11	<0,001
HOMA-IR	2,99±1,38	1,33±0,66	<0,001
İnsülin direnci(n/N,%)	27/44,%61,2	5/44,%11,4	<0,001
Copeptin(ng/ml)	0,44±0,08	0,31±0,07	<0,001

PKOS: Polikistik over sendromu, AMH: Anti-mülleryan hormon, FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Lütinize edici hormon, E2: Östradiol, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, DHEASO₄: Dedihroepiandrosteron sülfat 4, 17-OH Progesteron: 17 hidroksi progesteron, HOMA-IR: Homeostasis model assessment insulin resistance index
*P<0,05: istatistiksel açıdan anlamlı, AD: Anlamlı değil

Tablo 3: Serum Copeptin Düzeyinin Çeşitli Değişkenlerle Korelasyonu

	Serum Copeptin Düzeyi	
	r	P
AMH	0,440	<0,001
LH	0,359	<0,001
Serbest Testesteron	0,378	<0,001
Toplam Testesteron	0,431	<0,001
DHEASO4	0,206	AD
Açlık insülin	0,692	<0,001
HOMA-IR	0,728	<0,001

AMH: Anti-mülleryan hormon, LH: Lüteinize edici hormon, DHEASO4: Dedihroepiandrosteron sülfat 4, HOMA-IR: Homeostasis model assessment insulin resistance index
*P<0,05: istatistiksel açıdan anlamlı, AD: Anlamlı değil

TARTIŞMA

Bu çalışmada şu sonuçlara ulaşılmıştır. İlk olarak, PKOS'lu kadınlarda hiperandrogenizmin klinik bulguları daha sık görüldü, oligo-anovulasyon ve infertilite ile daha sık karşılaşıldı. Ek olarak, PKOS'lu kadınlarda serum copeptin düzeyi, açlık insülin, HOMA-IR, serbest testesteron, toplam testesteron, DHEASO4, AMH, LH düzeyi ile insülin direnci oranı yüksek saptandı. Ayrıca, bu kadınlardaki serum copeptin düzeyi azalan sırayla HOMA-IR, açlık insülin, AMH, toplam testesteron, serbest testesteron, ve LH düzeyiyle pozitif korele saptandı.

PKOS patofizyolojisinde hipotalamo-hipofizer, over ve adrenal kortikal seviyelerde disfonksiyona yol açan pulsatil GnRH salgısında bozulma, artmış LH salgısı ve buna bağlı teka hücrelerinde androjen sentezinde artma, foliküllerde artmış AMH düzeyine bağlı gelişen FSH direnci, overlerdeki androjenik ortam ve foliküler atrezi, adrenal bezde aşırı DHEASO4 üretimi gibi çeşitli bozukluklar mevcuttur.¹⁷ Bu hastalardaki insülin direnci ve üstesinden gelmek için gelişen hiperinsülinemi ile obezitenin patofizyolojideki bu bozukluklarla yakın ilişkili olduğu bilinmektedir.¹⁸⁻²⁰ Bu hastalardaki insülin direnci gelişimiyle ilgili çeşitli genetik ve epigenetik mekanizmalar ileri sürülmesine rağmen belirsizlik halen devam etmektedir. Bu mekanizmalardan biri glukoz taşıyıcı protein 4 (GLUT 4) üretimi

ve etkinliğindeki bozukluklara bağlı gelişen insülin aracılı glukoz tüketimindeki sorunlardır. Diğeri ise insülin aracılı lipolizdeki sorunlar olup anormal adipokinlerin üretimi ve etkinliğindeki bozukluklardan kaynaklanır. Adipokinlerle ilgili bozuklukları bu hastalardaki kronik inflamatuvar durumun kötüleştirdiği de unutulmamalıdır.¹⁷

Literatürde PKOS'lu kadınlardaki insülin direnci oranı %30 ile 70 arasındadır.²¹⁻²⁴ Bu çalışmada PKOS'lu kadınların %61,2'inde insülin direnci saptanmış olup literatürle uyumludur. İnsülin direncinin yüksek oranda görüldüğü PKOS'lularda çevresel faktörler arasında adipokinler başta olmak üzere yeni belirteçler mevcuttur, bunlardan biri de copeptindir.⁷

Karbek B ve ark., PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler olayları tahmin etmede serum copeptin düzeyinin etkinliğini araştırmışlar ve bu kadınlarda düzeyinin arttığını saptamışlardır. Ayrıca, bu kadınlarda açlık insülin, HOMA-IR değeri, trigliserid, toplam kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü, serbest testesteron, 17-OH progesteron, DHEASO4, karotis intima kalınlığı (KİK) gibi metabolik belirteçleri de yüksek saptamışlar ve serum copeptin düzeyini açlık insülin, HOMA-IR, serbest testesteron ve KİK'le pozitif korele tespit etmişlerdir. Sonuçta, insülin direnci ve hiperandrogenizmi bulunan PKOS'lularda serum copeptin düzeyinin kardiyovasküler olayları tahminde değerli olduğunu belirtmişlerdir.¹⁰ Taşkın MI ve ark.¹ da yaptıkları çalışmada benzer sonuçlara ulaşmışlar ve zayıf PKOS'lulara göre obez PKOS'lularda tablonun daha ağır olduğunu göstermişlerdir.¹¹ Bizim çalışmamızda, yetişkin (yaş aralığı: 25,5±4,5 yıl) PKOS'lularda serum copeptin düzeyi yüksek bulundu ve bu yüksekliğin benzer yaş ve VKİ'ne sahip sağlıklı kadınlara göre olması dikkat çekiciydi. Serum copeptin düzeyi lipid profili ve KİK değerlendirilmemiş olsa da açlık insülin, HOMA-IR, serbest testesteron ve toplam testesteron gibi metabolik belirteçlerle pozitif korele idi. PKOS'lularda insülin direnciyle hiperandrogenemi arasındaki korelasyonu gösteren çok sayıda çalışma vardır.²⁶ Bu iki çalışmada bunu teyit etmiş

ve aradaki ilişkiyi anlamada copeptin düzeyinin rolüne işaret etmiştir. Serum copeptin düzeyinin, polikistik over sendromu dışında çeşitli nörolojik ve kardiyovasküler hastalıklarda da insülin direnci, metabolik sendrom ve Tip 2 DM gibi metabolik bozuklukların tanısında ve prognozunun belirlenmesinde önemli olduğunu gösteren çalışmalar vardır.²⁷ Ayrıca, bu metabolik belirteçler dışında patofizyolojideki bozukluklardan olan AMH ve LH düzeyiyle de pozitif korele idi. Yani, serum copeptin düzeyi hem hipotalomo-hipofizer hem overdeki bozuklukları aksettirebilir. Ancak, Deveer M ve ark. ergen PKOS'lularda serum copeptin düzeyini ve metabolik belirteçleri sağlıklı ergenlere benzer bulmuşlardır.¹² Deveer M ve ark.'ına benzer sonuçlara Frössing S ve ark.'ı da ulaşımlar ancak insülin direncinin değerlendirilmesinde daha az etkili olan açlık C-peptit düzeyini kullanmışlardır.¹³ Muhtemelen PKOS'lularda metabolik belirteçler ergenlerde değil de zamanla yetişkinlerde gelişmektedir. Serum copeptin düzeyinin metabolik belirteçlerin gelişmediği PKOS'lu ergenlerde normal düzeyde olması kabul edilebilir. Widecka J ve ark.'ı ise PKOS'lularda serum copeptin düzeyini yüksek bulmuşlar ve bunu HOMA-IR değeriyle pozitif korele saptamışlardır. İnsülin direncini tespit etmedeki düşük duyarlılığı nedeniyle PKOS'lularda serum copeptin düzeyini HOMA-IR yerine önermemişlerdir.¹⁴ Ancak onların insülin direncini tespit etmek için, özgüllüğünü %99, duyarlılığını %21 olarak hesapladıkları serum copeptin düzeyi (4 pmol/L:1,2 ng/ml) yüksek gözükmektedir. Çünkü, bizim çalışmamızda insülin direncini tespit etmek için hesapladığımız 0,405 ng/ml ve üzeri serum copeptin düzeyinin özgüllüğü %82,1, duyarlılığı %81,3'dür.

Bu çalışmanın güçlü tarafı, serum copeptin düzeyinin insülin direnci ve hiperandrojenemiye ek olarak PKOS patofizyolojisindeki artmış AMH ve LH düzeyiyle de ilişkisinin gösterilmesidir. Zayıf tarafı ise, ergenlerin dahil edilmemesi, PKOS'luların VKİ'ne göre sınıflandırılmaması, metabolik belirteçler açısından lipid profili ile karotis intima kalınlığının değerlendirilmemesi sayılabilir.

PKOS'lu hastalarda serum copeptin düzeyi artmaktadır. Bu molekülün düzeyi arttıkça insülin direnci ve hiperandrojenemi düzeyi de artmaktadır. Ayrıca, bu molekülün düzeyi PKOS patofizyolojisinde yer alan artmış AMH ve LH ile de korele saptanmıştır. PKOS'lu kadınlardaki insülin direnci üzerine copeptinin etkisini değerlendirmek için daha kapsamlı prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazar Katkıları

Fikir- KHC, KG, AT ; Literatür araştırması- KHC, MK, ÖBE, AT ; Makale hazırlama- KHC, KG, NT, AT ; Veri toplanması ve/veya işlenmesi- NT, OK, ASA, MÖ, AT; Analiz- MK, ÖBE, ASA, MÖ ; Yazıyı yazan-KHC, AT ; Makalenin gözden geçirilmesi; KG, NT, OK, ASA, MÖ

Çıkar İlişkisi

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

Etik Kurul Onayı

Çalışmamız için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (Tarih:14.05.2012, Sayı:13440).

Kaynaklar

1. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83: 3078–82.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19: 41– 7.
3. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018 Aug;132(2):321–36.
4. Amato MC, Vesco R, Vigneri E, Ciresi A, Giordano C. Hyperinsulinism and polycystic ovary syndrome (PCOS): role of insulin clearance. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(12):1319–26.
5. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1989; 38(9):1165–74.
6. Zore T, Joshi NV, Lizneva D, Azziz R. PCOS: long term health consequences. *Semin Reprod Med.* 2017;35: 271–81.
7. Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, Meczekalski B. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2017 Jan;40(1):1–8.
8. Solà E, Kerbert AJ, Verspaget HW, Moreira R, Pose E, Ruiz B, et al. Plasma copeptin as biomarker of disease progression and prognosis in cirrhosis. *J Hepatol.* 2016;65(5):914–20.
9. Barchetta I, Enhörning S, Cimini FA, Capoccia D, Chiappetta C, Di Cristofano C, et al. Elevated plasma copeptin levels identify the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in obesity. *BMC Med.* 2019;17(1):85.
10. Karbek B, Ozbek M, Karakose M, Topaloglu O, Bozkurt NC, Cakir E, et al. Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, is associated with cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res.* 2014; 7:31.
11. Taskin MI, Bulbul E, Adali E, Hismiogullari AA, Inceboz U. Circulating levels of obestatin and copeptin in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Jun;189: 19–23.
12. Deveer M, Deveer R, Basaran O, Turkcu UO, Akbaba E, Cullu N, et al. Serum Copeptin, Pentraxin 3, Anti-Mullerian Hormone Levels With Echocardiography and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adolescents With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Med Res.* 2015;7(12):989–94.
13. Frossing S, Nylander M, Aziz M, Skouby SO, Kistorp C, Faber J. Atrial natriuretic peptide, copeptin and adrenomedullin levels in polycystic ovary syndrome: a case-control study. *Gynecol Endocrinol.* 2017 Jan;33(1):30–3.
14. Widecka J, Ozegowska K, Banaszewska B, Kazienko A, Safranow K, Branecka-Wozniak D, et al. Is copeptin a new potential biomarker of insulin resistance in polycystic ovary syndrome?. *Ginekol Pol.* 2019;90(3):115–21.
15. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21: 1440–7.
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28:412–9
17. Azziz R, Carmina E, Chen ZJ, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016 Aug 11;2: 16057.
18. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:83–9.
19. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina E. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:2001–5.
20. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update.* 2010; 16:51–64.
21. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012; 33(6): 981– 1030.
22. Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2012;33(5):812–841.
23. S. Cassar, M.L. Miso, W.G. Hopkins, C.S. Shaw, H.J. Teede, N.K. Stepto. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod.* 2016; 31: 2619–31
24. Moghetti P. Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Pharm Des.* 2016;22(36):5526–34.
25. Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, Meczekalski B. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2017 Jan;40(1):1–8.
26. Wang J, Wu D, Guo H, Li M. Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life Sci.* 2019 Nov 1; 236:116940.
27. Baranowska B, Kochanowski J. Copeptin – a new diagnostic and prognostic biomarker in neurological and cardiovascular diseases. *Neuro Endocrinol Lett.* 2019 Dec;40(5):207–14.